**THE RECOVERY KERNEL**

*Հոգեբանության հղումների շարք։*

# ΔFosB

## Մոլեկուլը, որը կազմում է սովորությունը:

*Մեխանիզմ, ֆենոտիպ, թեստավորում և հեռացման ժամանակը. Երկրորդ հրատարակություն։*

⚠ **ԶԵՍՏԵՐԱՅՈՒԹՅՈՒՆԻ ԵՒ ԿՐԹԱՐԱՆՈՒԹՅՈՒՆԻ ԱՂՈՒՅՍԻՑ՝ ԱՅՍԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ**
**ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐԸ ԲԱԺՆԵՐ**

**Հրատապ վիճակում զանգեք 112-ին կամ ուղարկեք հաղորդագրություն findahelpline.com-ին:**

---

## Մեկ նշում մինչև դուք սկսեք:

Սա այս ձեռնարկի երկրորդ հրատարակությունն է, որը ընդլայնված է ավելի հստակ մոլեկուլային մեխանիզմով, ΔFosB-ի կայունության իրական փորձնական ցեղաբանությամբ (վերաբերվելով այն ցեղաբանական թեստերին, որոնք շատերը կարող են իրականացնել, ի տարբերություն առևտրային գենային թեստերի), բաժին, որտեղ ասվում է, թե ինչ կարող է և ինչ չի կարող ցույց տալ ԴՆԱ-ի և էպիգենետիկ թեստերը, և երկու հարցեր, որոնք անընդհատ բարձրանում են վերականգնման համայնքներում. ինչու բազմամսվածության օգտագործումը թվում է, որ դարձնելիս վերադառնալն ավելի դժվար է, և ինչու՝ ծրագրված ընդմիջումից հետո, ինչպես է կարելի է վերականգնվել և ինչու էլ այն հաճախ վերադառնում է ամբողջությամբ գրեթե անմիջապես:

Առաջին հրատարակության հետ կապված նույն կանոնները կգործեն: ΔFosB-ը երբեք չի եղել ուղղակիորեն չափված ապրող մարդու ուղեղում: Դրա կուտակման և քայքայման ամեն ինչ վերաբերում է կրծողների հետազոտություններին, վիրուսային վեկտորների միջոցով գենային մանիպուլյացիայի փորձերին և մի քանի մարդկային դիմանալի կաթվածների հետազոտություններին: Այստեղ մարդկային ժամանակացույցները ենթադրություններ են, որոնք ակնարկված են որպես նմաններ: Եթե այս հրատարակությունը ավելի վստահ է, քան նախորդը, ապա դա այնքան էլ էլ չէ, որ անորոշությունը վերացվել է, այլ այն, որ հիմքում ընկած գիտությունը ավելի կոնկրետ է:

### Հետազոտության հիմք:

Համոզվեք, որ այստեղ օգտագործվող ապացույցների մակարդակները նույնն են, ինչպես ամբողջ "Recovery Kernel" հավաքածուում:

- Հաստատված՝ ուժեղ, կրկնված, համաձայնության հիմք ունեցող ապացույցներ (մեծ մասամբ՝ կենդանական մոդելների համաձայնության հիմքով, հատկապես ΔFosB-ի համար; մարդկային համաձայնությունը նշված է, որտեղ կա):
- ՀԱՅՏԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ. Մեխանիկական կամ դիտարկումների տվյալներ, որոնք ցույց են տալիս միևնույն ուղղությունը:
- ՀԱՐՈՒՇԱՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՑԱՆՈՒԹՅՈՒՆՈՒՄ ԵՆՔ ԱՐԱՐՈՒՄ. ՀԵՏԱՔՐՈՒՅԹՈՒՅՈՒՆԸ ՀԵՏԱՔՐՈՒՅԹՈՒՅՈՒՆԸ ԵՒ ՈՒՂԻՄԱՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՒՆԵԼՈՒ ՀԵՏԱՔՐՈՒՅԹՈՒՅՈՒՆԸ:
- ՀԱՏՈՒՄԱՅԻՆ/ՍԱՐՀԱՐԱՅԻՆ ՏԵՂԵԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ. Ուսումնասիրվող մոդելի համադրման մեջ օգտագործվող ձևաչափ, որը պետք է դիտարկվի որպես ենթադրություն, ոչ թե փաստ:
- ՀԱՅՐԵՎՈՒՅՐ/ՄԱԾՏՈՒՆՔԱՅԻՆ՝ գրականության մեջ ակտիվ տարաձայնություններ:
- Հաստատված չէ՝ ներառված է այն պատճառով, որ մարդիկ հարցում են, բայց դեռևս բավարար ապացույցներ չկան:

## 1. Ինչ է ΔFosB-ը՝ մեխանիզմը, ամբողջությամբ:

**[Հաստատված] (կենդանական մոդելներ. Այս հատուկ ճանապարհը լավ ուսումնասիրված է կախվածության նևրոգիտության գրականության մեջ, հատկապես Էրիկ Նեստլերի խմբի կողմից):**

ΔFosB-ը FOSB ճենքի կտրված տարբերակ է, և այն գործում է որպես տրանսկրիպցիայի գործոն՝ սպիտակուց, որը միացնում կամ անջատում է այլ ճենքերը, և կուտակվում է առաջնային պարկուճում, վերին շերտում և ողնաշարային գիրուսում: Պատճառը, որ այն կուտակվում է, իսկ ոչ թե վերականգնվում է յուրաքանչյուր ազդեցությունից հետո, կապված է երկու հաջորդական բիոքիմիական պրոցեսների հետ.

- Սպլայսինգը հեռացնում է ելքի դուռը: Բազմակի ազդակման դեպքում, ազդանշանային շարք (որը ներառում է դոպամինային D1 ճառագայթի ակտիվացում, Activin/ALK4 ճանապարհ և SMAD3-PCBP1 պրոտեինային կոմպլեքս) հանգեցնում է այն, որ FOSB պրե-մՌՆԱ-ն սպլայսվում է այլ կերպ, քան սովորաբար: Արդյունքում ստացված ΔFosB պրոտեինը զրկված է C-վերջին մասից, որն ամբողջական FosB-ը օգտագործում է, որպեսզի ազդանշան տա իր արագ քայքայման համար յուբիկիտին-պրոտեազոմային համակարգի միջոցով: Այդ մասի բացակայության պատճառով, ΔFosB-ն արդեն տևում է ավելի շատ, քան իր մայր պրոտեինը, բայց այս փուլում այնքամենայնիդե շարունակում է լինել չափավոր զգայուն քայքայման համար:
- Ֆոսֆորիլացումը փակում է դուռը: Կազեին կինազ 2 (CK2) ֆերմենտը, որը կայունորեն ակտիվ է նեյրոններում, ֆոսֆորի խումբ է ավելացնում հատուկ ռեսիդուում՝ սերին 27-ում, ΔFosB պրոտեինի առաջին մասում: Սա փոխում է պրոտեինի ձևը այնքան, որ այն պաշտպանվում է մնացած բոլոր այն

ճանապարհներից, որոնք կարող էին այն քայքայել: Ֆոսֆորիլացված այս ձևը 35–37 kDa կայուն իզոֆորմն է, որը կուտակվում է պարբերական թմրամբդեղների օգտագործման հետևանքով և շարունակվում է նույնիսկ այն բանից հետո, երբ մեկանգամյա օգտագործումը այն կվերացներ:

Հետևյալ իզոֆորմաների աղյուսակը ցույց է տալիս, թե ինչպես է դա փաստորեն տարբերվում:

| Իզոֆորմ: | Մոտավոր զանգված: | Ինչն է դա այնպես դարձնում: | Դեգրադացիայի ճանապարհը: | Տևականություն: |
|---|---|---|---|---|
| Պարզապես FosB ամբողջական ձև: | ~50 kDa | Պահպանում է C-վերջին մասի երկու դեգրոնային դոմեններն էլ: | Ուբիկվիտին-պրոտեազոմային ուղղակի թիրախում C-անվերջական դեգրոնների: | Ժամանակավոր՝ ժամեր: |
| Unphosphorylated ΔFosB | ~33 kDa | Ալտերնատիվ սպլայսինգը exon-4/intron-4 սահմանում հեռացնում է C-տերմինալային դեգրոնները, բայց Ser27-ը չի պաշտպանվում: | Պրոտեազոմային քայքայում՝ արտահայտված N-վերջավորության շնորհանդեսով: | Միջնորդ ժամանակահատված՝ մոտավորապես մեկ օր: |
| Ֆոսֆորիլացված ("հաստատուն") ΔFosB: | ~35–37 kDa | Casein Kinase 2 (CK2) ֆոսֆորիլացնում է Ser27-ը, ինչը փոփոխում է պրոտեինի ձևը և արգելափակում է մնացած քայքայման ճանապարհները: | Պրոտեազոմային քայքայմանը դիմացկուն է, երբ ֆոսֆորիլացված է: | Հաստատուն՝ կուտակվում է շաբաթների ընթացքում, կրկնվող ազդեցության արդյունքում, և հայտնաբերվում է շաբաթներով կամ մոտավորապես մի քանի ամիսներով՝ դադարելուց հետո, որձերի վրա արված հետազոտությունների համաձայն: |

Համառոտ ասած՝ ΔFosB-ը չի կուտակվում այն պատճառով, որ նրա քանակը շարունակաբար ավելանում է. mRNA-ի արտադրությունը արագորեն նվազում է, երբ դեղանյութի ազդեցությունը դադնում է. Այն կուտակվում է այն պատճառով, որ, որպեսզի ֆոսֆորիլացվի, այն դադնում է մարվել սովորական արագությամբ: Բժշկական առումով ապաքրտնումը, հիմնականում, այն պրոտեինի ժամանակաշրջանն է, որը հատուկորեն ստեղծվել է, որպեսզի դիմակայեն արագ մարվելուն:

## 2. ΔFosB ինդուկցիա տարբեր նյութերի ցանկում, որոնք կապված են Recovery Kernel-ի հետ:

"Հարաբերական ազդեցությունը" գնահատում է դոպամինային ազդեցության ուժը, գործողության արագությունը և սովորական դեղաչափի կրկնության հաճախությունը՝ այն երեք փոփոխությունները, որոնք կենդանատների հետազոտություններում համոզվողաբար կապված են ΔFosB-ի կուտակման հետ:

| Հետք/ Վարքագիծ: | Հիմնական մեխանիզմը, որը առաջացնում է ΔFosB-ի աճը: | Հարաբերական ինդուկցիա: | Հավաստիացում |
|---|---|---|---|
| Ալկոհոլ | Հետևապատճառված GABA/գլուտամատ և դոպամինի պարբերական աճներ՝ կապված բինգ-ոճի օգտագործման հետ: | Միջինից բարձր (չափաբերության/ռեժիմի հետ կապված): | Հաստատված (կենդանական) |
| Կոկաին. | Ոչ ուղղակի դոպամինային բլոկադա; մեծ, արագ դոպամինային ցայթաղեր: | Մարտունշացում: | Հաստատված (կենդանական) |
| Կոկաին | Նույն մեխանիզմով, ինչպես կոկաինը, սակայն արդյունքը ստացվում է մոտ 8 վայրկյանոցում, եթե ներշնչեք: | Համեմատաբար բարձր արագությամբ սկսվող արագացումը առաջացնում է արագացում: | Հաստատված (կենդանական) |
| Մետամֆետամին. | DAT/NET հակազդեցություն՝ դոպամինի արձակում, ոչ թե միայն վերաբերողության արգելք: | Համաձայն չէ: | Հաստատված (կենդանական) |
| MDMA | Մեծ քանակությամբ սերոտոնին և միջակ քանակությամբ դոպամին արձակվում է: | Միջնորդ աստիճանի (սերոտոներգիկ նևրոտոքսիկությունը սահմանափակում է դեղաչափի կրկնության հաճախությունը): | Հավանական: |
| Նիկոտին. | Նիկոտինային ռեցեպտորների զգայունության նվազումը կարող է առաջացնել հաճախակի դեղաչափերի կրկնություն (օրական 10-20 անգամ): | Հաճախությունը փոխարինում է ցածր դոզային հզորությանը: | Հաստատված (կենդանական) |
| Հերոին / բժշկական նշանակումով օփիոիդներ: | Մյու-օփիոիդային ընկալիչների ակտիվացումը թիրախային գոգնոցի դոպամինային նեյրոնների արգելակումը թույլատրում է: | Միջինից բարձր: | Հաստատված (կենդանական) |
| Ֆենտանիլ: | Նույն ճանապարհով, ինչպես հերոինը, բայց շատ ավելի ուժեղ և արագ ազդող: | Մարտունշացում: | Հավանական: |
| Բենզոդիազեպիններ: | GABA-A-ի գործունեության ուժեղացում. Ոչ ուղղակի դոպամինի արգելակիչ ազդեցության նվազում: | Ցածր-Միջին | EMERGING |
| Կանեփ (THC) | CB1 ակտիվացումը թիրախավորում է VTA դոպամինային նեյրոնները: | Ցածր-Միջին | EMERGING |
| Կետամին. | NMDA-ի ազդեցությունը; | Ցածր-Միջին | ԱՐՏԱՀԱՅՏ |

| Հետք/ Վարքագիծ: | Հիմնական մեխանիզմը, որը առաջացնում է ΔFosB-ի աճը: | Հարաբերական ինդուկցիա: | Հավաստիացում |
|---|---|---|---|
| | դոպամինային ազդեցությունը ավելի ուժեղ է, քան խթանողների դեպքում: | | |
| GHB | GABA-B ագոնիստ; դոպամինի ազդեցությունը պարունակում է անուղղակի և երկկողմ փուլեր: | Ցածր-Միջին | EMERGING |
| Կրատոմ | Բարձր դոզաների դեպքում դիտվում է խառնված մյու-օփիոիդային մասնակի ագոնիստական ազդեցություն: | Ցածր-Միջին (դոզի կախման տեսակ). | EMERGING |
| Մեֆեդրոն (4-MMC) | Համակցված DAT/NET/SERT սուբստրատային ազատող միջոց, կոկաինի նման, բայց ավելի կարճ ազդող: | Համեմատաբար բարձր դոզաժամկետը կարճ է, ինչը հանգեցնում է հաճախակի դոզաձևերի կրկնության: | ԱՐՏԱՀԱՅՏ |
| Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone) | Համեմատելի է մեֆեդրոնի հետ. Ուժեղ SERT-ընտրողազոր ազդող նյութ, որն ունի թույլ DAT ազդողություն: | Միջինից բարձր դոզաչափ՝ պարունակում է մեկֆեդրոնից քիչ դոպամինային ազդեցություն, բայց դրա կարգավորման հաճախությունը նույնն է: | ՀԱՅՏԱՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵ ՐԻ ՄԱՍԻՆԸ՝ հավաքված տեղեկությունները վերցված են կաթինոնների խմբին վերաբերող տվյալներից, առանց հատուկ հետազոտությունների: |
| Արցունքներ / խաղեր / այլ վարքային ձևեր: | Նույն համակարգը ակտիվանում է, բայց այն գործակալություն է, ոչ թե մոլեկուլ: | Միջինից բարձր ակտիվություն՝ բարձր հաճախությամբ մասնակցությամբ: | Հաստատված (կենդանական, բնական պարգևատրման մոդելներ): |
| Հիպերհամտեսուն դ կերակուր / շաքարար: | Հաճախակի, չկանոնավոր սննդառության դեպքում, հատկապես բարձր շաքար պարունակող/բարձր ճարպ պարունակող սննդի ծավալների սպառման դեպքում, դիտվում է նույնպիսի accumbens ΔFosB նշան, ինչպես դեղանյութերի հետազոտություններում: | Միջնորդություն | Հավանական: |

Մեթեդրոնը երբեք չի եղել առանձին ΔFosB ուսումնասիրության թեմա: Այս տեղեկությունը հիմնված է այն բանի վրա, որ այն պատկանում է կաթինոնների խմբին, ոչ թե անմիջական ապացույցների հիման վրա:

## 3. Պարտադրության ժամանակահատվածները. Ինչո՞ւ է ցույց տալիս տվյալը:

**ΔFosB-ի մարդու մարմնում առաջացման ժամանակը երբեք չի եղել ուղղակիորեն չափված: Ցանկացած տևողությունը վերցված է կենդանական ուղեղի հյուսվածքներից կամ սահմանափակ թվով մահացած մարդկանց հետազոտություններից: Խնդրում ենք դրանք դիտարկել որպես հիմնական կենսաբանական գործընթացների մոդել, ոչ թե անձնական ժամանակացույց:**

| Փուլ | Ինչո՞ւ է լինում դա մոլեկուլային մակարդակում: | Մոտավոր տևողությունը: | Հավաստի ացում |
|---|---|---|---|
| Ապուշտ բարձրացում: | ՖոսԲ-ի ֆոսֆորիլացված չլինող տարբերակը (ΔFosB) հայտնվում է մեկ անգամ ազդեցության արդյունքում. Այն կարճատև է և մեծ մասամբ հեռացվում է. | Ժամեր՝ մոտավորապես մեկ օր | Հաստատված (կենդանական) |
| Հավասարակշռում | Հետևընթաց ազդեցությունը առաջացնում է CK2-ֆոսֆորիլացված, դեգրոնից զերծ ΔFosB, որը դիմակայում է պրոտեազոմային քայքայմանը և տևում է: | Կազմվում է օրերի կամ շաբաթների ընթացքում, կրկնվող օգտագործությա և արդյունքում: | Հաստատված (կենդանական) |
| Մեծագույն կուտակում: | Հաստատուն ֆոնդը ավելի արագ լցվում է, քան այն քայքայվում է, հատկապես եթե դա կրկնվող և մշտական է: | Մոտ 2-4 շաբաթ կամ ավելի՝ կանոնավոր և պարբերական օգտագործում, որը կախված է դոզայի և օգտագործման հաճախականությունից: | Հավանական (կապված է կենդանական տեսակին և դոզին): |
| mRNA-ի գործունեության դադարումը վերջին օգտագործումից հետո: | Նոր FOSB արտադրությունը դադարում է մոտավորապես մեկ օր անցնելով դրա արտադրությունը դադարեցնելուց՝ որևէ նոր պրոտեին չի արտադրվում: | ~24–48 ժամ | Հավանական (կենդանական) |
| Պրոտեինի քիչացում: | Կայացած, կայուն ΔFosB-ը քայքայվում է դանդաղ նուկլեուս ակումբենսում և ստրիատում, չնայած այն, որ տրանսկրիպցիան դադարել է: | Շաբաթներից մինչև մի քանի ամիսներ՝ փոխդրդողների հետազոտություններում, մարդկային դիակի հյուսվածքում հայտնաբերվում է ցավոք ստացված տեղեկությունների օրերը մահից հետո, ինչը արտացոլում է իրական կառուցվածքայի | Հավանական (կենդանական և սահմանափակ մարդկային հետմահայի հետազոտություն): |

| Փուլ | Ինչո՞ւ է լինում դա մոլեկուլային մակարդակում: | Մոտավոր տևողությունը: | Հավաստի ացում |
|---|---|---|---|
| | | ն կայունությունը: | |
| Կառուցվածքայի ն/քրոմատինի կայունություն: | Դենդրիտային ծլերի խտության փոփոխությունները և խրոմատինի վերակազմավորումը (տես 4-րդ բաժինը) տևում են ինքնույուրույն պրոտեինից ավելի շատ ժամանակ: | Մասամբերները կարող են ձգվել ավելի քան այն ժամանակահա տվածը, որը չափելի է ΔFosB-ի տեսակետից կենդանական մոդելներում: | ԱՐՏԱՀԱՅՏ |

Գործնական տեսանկյունից՝ ΔFosB սպիտակուցի ամենամեծ նվազումը, հավագուշաբերորեն, տեղի է ունենում նյութի դադարեցումից առաջին շաբաթներում: Բայց՝ և դա այն մասն է, որը շատ բացատրություններում բացակայում է, սպիտակուցի հեռացումը նույնը չէ, ինչպես շրջանագծի վերականգնումը: Այս տարբերությունը հիմնական թեմա է հաջորդ բաժնում, և այն ավելի կարևոր է, քան գրեթե այլ բան այս ձեռնարկում:

## 4. Խրոմատին, որը մնում է պրոտեինից հետո:

**[Հաստատված] (մոդելային կենդանատեսակներ)**

Երբ ΔFosB ակտիվ է, այն ոչ միայն գտնվում է միջուկում, այլև գործակցում է քրոմատինի վերակազմավորման մեքանիզմների հետ, որոնք ուղղորդվում են հատուկ գեների: Այդ մեքանիզմները թողնում են նշաններ, որոնք տևում են ավելի շատ, քան ΔFosB-ն:

- Ժաների մակարդակում այն ճնշում է՝ ինչպես c-fos-ը: ΔFosB-ը կապվում է AP-1 կայքերի հետ պրոմոթորի վրա և գրգռում է հիստոն դեցետիլազ 1-ը (HDAC1): HDAC1-ը հեռացնում է ացետիլ խմբերը հարևան հիստոնային մոտեցումներից (H3K9), ինչը հանգեցնում է այդ DNA-ի հատվածի խտացման և վերածվելու հետերոքրոմատին: Ժենը դառնում է ավելի դժվար ակտիվացվելու համար՝ ինչպես մի ախտորոշում, որը շարունակվում է նույնիսկ այն բանից հետո, երբ ΔFosB պրոտեինը լքել է:
- Գեններում այն ակտիվանում է՝ ներառյալ CDK5, AMPA ճնշողի ենթամիավորը GluA2 (GRIA2) և ARC: ΔFosB-ը գրավում է BRG1-ը, SWI/SNF քրոմատինի վերակազմավորման համալիրի հիմնական շարժիչ ենթամիավորը: BRG1-ը բացում է քրոմատինը այս տեղերում, և դրա հետևյական արդյունքը ներառում է հայտնաբերելիորեն ավելացված ճառագայթային կապակցությունների քանակը այն նյարդային բջջերում, որոնք ներգրավված են շահույթի շրջանառության մեջ:

Սա մեխանիկական պատճառաբանությունն է այն բաների վերաբերյալ, որոնք բժշկման գործընթացում գտնվող մարդիկ արդեն իսկ գիտեն փորձառու կերպով. Բժշկման գործընթացում գտնվող մարդիկ գիտեն, որ սովորությունը չի համարվում "ավարտված" այնքան ժամանակ, մինչև եղած ցանկությունը վերանում է և այն պրոտեինը, որը դրան դրդում է, սկզբունքորեն քայքայվում է: Համակարգը ֆիզիկապես փոփոխվել է. ավելացել են նյարդային կապերը, փոխվել են ընդունողների արտահայտությունները, ինչպես նաև ԴՆԱ-ի հատվածներում տեղի է ունեցել փոփոխություն՝ որոշ գեների մակարդակում: Եվ այդ փոփոխությունը հանդիսանում է "վերադառնալ սկզբնական վիճակի" ավելի երկարատև գործընթացի մաս: Այն նաև ուղղակիորեն բացատրում է ստորև թվագրված 7-րդ և 8-րդ բաժինները:

# 5. Գենետիկա և ազդեցություն. Ապացույցների չորս մակարդակ:

ΔFosB-ի ազդակման ցուցիչների ուսումնասիրությունը բաժանվում է չորս մակարդակի՝ ամենաուժեղից մինչև ամենաթույլ ապացույցներով: Կարևոր է, որ պնդումը որն էլ մակարդակի պատկանի, քանի որ ամենաուժեղ ապացույցները վերաբերում են այն փոփոխություններին, որոնք ոչ ոք բնականաբար չունի և որոնց համար առևտրային թեստեր չկան, իսկ այն գեները, որոնք մարդիկ կարող են ստուգել, շատ ավելի հեռու են մեխանիզմից:

### Համաշխարհային ֆորումի առաջին փուլը՝ FOSB ֆոսֆոպրոտեինի ուղղակի, ճարտարապետական փոփոխություններ:

Սա ամենամեծ ապացույցն է ամբողջ ոլորտում, և այն ստացվել է վիրուսային վեկտորների միջոցով գենային նյութի ուղղակի ներմուծումով թմրամոլության գլխավոր կենտրոնում գտնվող առնետների մեծ ուղեղի հատվածում, ոչ թե բնականոն մարդկային ֆորմատների միջոցով:

| Տարբերակ: | Ինչո՞ւ է դա անում: | Կլիրանսի ազդեցությունը: | Հավաստիացում |
|---|---|---|---|
| FOSB Ser27Ala (S27A) | Սերինին փոխարինելով ալանինով 27-րդ դիրքում՝ CK2-ը ֆիզիկորեն չի կարողանում ֆոսֆորիլացնել ալանինը: | Պարգեվատրում է ամբողջությամբ ֆոսֆորիլացիայի կայունացումը: Վիրուսային վեկտորների հետազոտություններում, երբ այս մուտացիան տեղափոխվում է դեյթալային գեղձի մեջ, ΔFosB-ի հեռացումը արագանում է զգալիորեն, և երկարատև վարքային զգայունությունը նվազում է: | Հաստատված (կենդանական, արհեստական որեն ստեղծված) |
| FOSB Ser27Glu (S27E) — ֆոսֆոմիմետիկ: | Սերինը փոխարինվում է գլուտամինյան թթվով, ինչը նմանվում է ֆոսֆատ խմբի ունեցող բացասական լիցքին՝ արդյունքում պրոտեինը վարվում է այնպես, ինչպես եթե այն մշտապես ֆոսֆորիլացված լիներ: | Պահպանում է կայուն կոնֆորմացիան, չունենալով CK2-ի անհրաժեշտությունը, ինչպես նաև պահպանում է երկարատև կայունությունը և տեսանելի էֆեկտները: | Հաստատված (ենթադրյալ, ճարտարապետական) |
| FOSB էքզոն 4/ինտրոն 4 սպլայս-սայթի տարբերակներ: | Համակարգող PCBP1/SMAD3 կապի մոտիվը, որը ցուցում է ալտերնատիվ սպլայսինգը: | Շեղումները վերականգնում են ամբողջական FosB արտադրությունը, որն պահպանում է degron հատվածը և արագորեն քայքայվում է. ոչ թե անկայուն ΔFosB է արտադրվում: | Հավանական (կենդանական) |

### Հրանգ 2. Տրանս-գործող ֆերմենտները մոդիֆիկացիայի մեքանիզմներում:

Այս գեները կոդավորում են ֆերմենտներն ու սպլայսինգային կոմպլեքսի սպիտակուցները, որոնք ազդում են ΔFosB-ի վրա: Մարդկային ֆենոտիպային այս գեների բնական տատանումները ենթադրվում է, որ կարող են ազդել, բայց դրանք ուղղակիորեն չեն ստուգվել ΔFosB մակարդակի հետ կապված մարդկանց մոտ՝ միայն մեխանիզմի հիմանցած ենթադրություններով:

| Գեն | Ֆունկցիա: | Կլիրանսի ազդեցությունը: | Հավաստի ացում |
|---|---|---|---|
| CSNK2A1 / CSNK2B (CK2 կատալիտիկ և ռեգուլյատոր ենթամարմիններ) | Ոչ թե պարտադիր: | Կրճված CK2 ակտիվությունը ΔFosB-ը թողնում է դրա ֆոսֆորիլացված վիճակից, ավելի փխրուն վիճակում՝ հավանաբար արագացված հեռացման հետևանքով: | Հավանական (կենդանական, մեխանիկական) |
| PCBP1 / SMAD3 | Ունի միջուկային կոմպլեքս, որը ղեկավարում է այլընտրանքային սպլայսինգի գործընթացը, որն առաջացնում է ΔFosB-ի առաջացումը: | Ֆունկցիայի կորցնելու տարբերակները փոխում են տրանսկրիպտի արտադրանքը դեպի ամբողջական FosB-ի, ինչը նվազեցնում է այն քանակությունը, որքան կայուն ΔFosB է առաջանում: | Հավանական (կենդանական, մեխանիկական) |
| ACVR1B (ALK4 ճառագայթող) | SMAD3/PCBP1 սպլայսինգ համալիրի վերևում գտնվող ռեցեպտոր, որը ակտիվանում է դոպամինային D1 նյութափոխության հետևում: | Ապակայված ազդակման արդյունքում սպլայսինգի տեղաշարժը դեպի ΔFosB-ը նվազում է՝ ինչը հանդիսանում է նույն ճանապարհի վրա գտնվող վերին ազդակ: | ԱՐՏԱՀԱՅՏՈՒՄ (կենդանական, մեքենայական) |

## 3-րդ աստիճան. Նյարդային փոխանցիչների համակարգի գեներ:

Սրանք իրական մարդկային ֆենոթիպի հետ կապված գենետիկ տվյալներ են, բայց այդ ուսումնասիրություններում չափվել է կախվածության ծանրության աստիճանը, թթվածումաշարժի ռիսկը կամ կատեխոլամինների մակարդակը, ոչ թե ΔFosB-ն: ΔFosB-ի հետ կապը համարվում է այն տվյալների վրա հիմնված տրամաբանական եզրակացություն, այլ ոչ թե ուղղակի գտածո: Կարդեք «հայտնվող կապ» սյունակը համապատասխան կասկածայնությամբ:

| Գեն / Բազմազանություն | Ֆունկցիա: | ΔFosB-ի հետ կապի մասին հայտարարություններ | Հավաստիացում. Խնդրում ենք ուշադրությամբ կարդալ: |
|---|---|---|---|
| DRD1 (դոպամին D1 ընդունիչի) պոլիմորֆիզմներ: | D1-իազդման ազդանշանը ակտիվացնում է PKA/CREB ուսումնասիրության շարքը, որը սկսում է FOSB-ի ուսումնասիրությունը: | Բարձր ազդակային տարբերակները առաջարկվում են բազային ածանցավորման մակարդակը բարձրացնելու համար, ինչը հանգեցնում է ավելի մեծ քանակությամբ նյութի մուտք գոյացման ճանապարհին: | Հավանական պատճառաբանություն, որը չի չափվում άFosB մակարդակի տեսանկյունից մարդկանց մոտ: |
| CHRNB2 rs2072661 | Մեկ 3' UTR տարբերակ նիկոտինային ընդունողի ենթամիավորի գենում, որը մարդկային հետազոտություններում կապված է նիկոտինի հետ կախվածության ծանրության հետ և թարմացման ռիսկի հետ: | Ավանդվել է խոլինային ազդեցության կարգավորման միջոցով մեզոլիմբիկ դոպամինի արձակման վրա ազդեցություն գործելու առաջարկ, որն անուղղակիորեն ձևավորում է ΔFosB սինթեզը: | ՀԱՅՏԱՏՐՈՒԹՅՈՒՆ. Բերված մարդկային հետազոտություններում չափվել է կախվածության ծանրության աստիճանը և թթվածումի ռիսկը, ոչ թե ΔFosB-ը: ΔFosB-ի կապը հիմք է |

| Գեն / Բազմազանություն | Ֆունկցիա: | ΔFosB-ի հետ կապի մասին հայտարարություններ | Հավաստիացում. Խնդրում ենք ուշադրությամբ կարդալ: |
|---|---|---|---|
| | | | հանդիսացել եզրահանգման համար, ոչ թե չափման: |
| DBH rs1541333 | Դոպամին β-հիդրոքսիլազայի տարբերակ, որը վերածում է դոպամինը նորադրենալինի: | Ավանդել է դոպամինի/նորադրենալինի հավասարակշռությունը շահույթի շրջաններում՝ փոփոխելով ΔFosB ակտիվացման շեմը: | ՀԵՏԵՐԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆ. Կարևոր է նշել, որ հիմքում ընկած ուսումնասիրությունը չափել է կատեխոլամինների մակարդակը և կախվածության ախտանիշները, իսկ ոչ թե ΔFosB-ը: |

## 4-րդ աստիճան. Ստանդարտ կոմերցիոն գենոմային թեստավորման վահանակ:

Այս ցանկում թվարկված գեները են այնպիսիները, որոնց մասին իրականում հաղորդում է սպառողների համար նախատեսված ԴՆԱ թեստը (օրինակ՝ 23andMe-ի տեսակի հում տվյալներ, կամ այն վահանակը, որը հղված է Recovery Kernel հավելվածի այլ մասերում): Ոչ մեկը նրանցից չի գտնվում մեխանիզմի մոտ՝ նրանք միայն մեկ կամ երկու աստիճան են հեռու այն բանից, որը ΔFosB-ին անմիջապես էազդում է:

| Գեն | Ինչո՞ւ է դա անում: | ΔFosB-ի հեռացման մասին լրատվություն: |
|---|---|---|
| COMT | Դոպամինի/նորադրենալինի քայքայումը, հիմնականում՝ ճառագայթային կեղևում: Val/Val = արագ հեռացում; Met/Met = դանդաղ հեռացում: | Ոչ ուղղակի տվյալներ: Բացարձակապես անհրաժեշտ է դոպամինիազդեցության համեմատությունը: [ՀԱՏՈՒԹՅԱՄԲԵՐ/ՍԱՐՀԱՐԱՆՈՒԹՅՈՒՆ] |
| MTHFR | Կարգավորում է ֆոլաթի մետաբոլիզմը և մեթիլացման ունակությունը ամբողջ օրգանիզմում: | ΔFosB-ի քայքայման հետ կապի ցույց տված կապ չկա: [ՉԱՊԱՀՈՒՄԱՆԱՑՎԵԼ] |
| OPRM1 (A118G) | Փոփոխում է մյու-օփիոիդային ընդունողների հետ կապվող հավանականությունը: | Մեծացած օփիոիդների հետ կապված ազդեցությունը, որը չի չափվում ΔFosB-ի հեռացման համեմատությամբ: [ԱՐԴՅՈՒՆՔԻ ՄԱՍԻՆ]: |
| GABRA2 | GABA-A ճնդուկային ենթամիավոր; կապված է ալկոհոլային կախվածության ռիսկի հետ: | Ալկոհոլի դոպամինային ազդեցության հավանական պատճառ: [ՆՈՐ ԳՈՐԾԱԿՑՈՒԹՅՈՒՆ] |
| FAAH (C385A) | Անանդամիդը քայքայում է: A ալելը բարձրացնում է էնդոկանաբինոիդային հիմնական աստիճանը: | Մարմնի կողմից թմրամբային նյութերի արձագանքման հավանական անուղղակի գործոն: [ԱՐՏԱՀԱՅՏԵԼԻՔ] |
| MAOA | Դոպամինի, սերոտոնինի և նորադրենալինի քայքայումը: | Հավանական անուղղակի ազդեցություն մոնոամինների հեռացման արագության վրա: [ՀԱՏՈՒԹՅԱՄԲԵՐ/ՍԱՐՀԱՐԱՆ]: |

| Գեն | Ինչո՞ւ է դա անում: | ΔFosB-ի հեռացման մասին լրատվություն: |
|---|---|---|
| SLC6A4 (5-HTTLPR) | Սերոտոնինի տրանսպորտային ճենքը. Շատ հետազոտություններում այն կապված է սթրեսի արձագանքի հետ: | Ոչ մի ապացույց չկա, որ այս ֆերմենտը կապված է ΔFosB դինամիկայի հետ: [ՉԱՐՏԱՀԱՅՏՎԱԾ] |
| ALDH2 | Ալկոհոլի քայքայման արգասիք՝ ացետալդեհիդը, քայքայող էնզիմ; ոչ ակտիվ տարբերակը կարող է առաջացնել կարմրություն: | Այն ազդում է ըմպելու ձևի վրա, ոչ թե ΔFosB-ի վրա: [ՀԵՏԱԳՈՐԾՈՒՄ/ՍԱՐՔԱՐԱՅՈՒԹՅՈՒՆ, անուղղակի] |
| CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6 | Փայծուկային ֆերմենտները, որոնք մաքրում են մայրական դեղանյութի մոլեկուլը արյան հոսքից: | Հետազոտեք, թե որքան արագ դեղը լքում է օրգանիզմը, ոչ թե թե որքան արագ ΔFosB-ը լքում է ուղեղը: Ոչ ուղղակի ազդեցություն: [ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԱՆ ԱՎՏՈՐԱՅՈՒԹՅՈՒՆ, անուղղակի ազդեցություն] |
| HNMT | Մետաբոլիզացնում է հիստամինը: | ΔFosB-ի կամ շահույթի շրջանների հետ կապված ոչ մի հաստատված ճանապարհ չկա: [ՉԱՐՏԱՀԱՍՏԱՏՎԱԾ] |

Այսօր առկա ոչ մի կոմերցիոն թեստ չի կարող կանխատեսել, թե որքան շաբաթ կպահանջվի մեկ անհատի ΔFosB պահեստի լուծարման համար: Սա ճշտորեն ասված է: Բայց դա միայն այն բաների մասին է, ինչը առկա է շուկայում, և չի սահմանափակում այն, ինչ հնարավոր է: Մեկ կողմնորոշված արդյունաբերության հետ համատեղված արձակուրման հետևողականության հետ միասին, FOSB-ի և նրա երկրորդ կարգի փոփոխիչների (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B) թիրախային վերականգնումը, ողջ ֆենոմի հետևողականության տվյալները և երկարատև ցուցիչների հետագծումը, սկզբունքորեն կարող են հետազոտական թիմին ավելի մոտեցնել անհատական լուծարման գնահատմանը: Ոչ ոք դեռ չի հրապարակել կամ չի հաստատել այդ կոմպոզիտային հեղինակությունը՝ այն պահանջում է մի քանի տարբեր թեստավորման համակարգեր: Համագործակցության և երկարատև հետազոտության դիզայնի շնորհիվ, այն չէ միայնակ հավաքածու: Այն ռեսուրսների և հաստատման բացը չէ, այլ բնության օրենք: Ունեցողը ճիշտ սարքավորումներ, ֆինանսավորում և համառություն կարող է ստեղծել դա:

## 6. ԴՆԱ և էպիգենետիկ թեստավորում. Ինչո՞ւ կարող եք ստանալ այսօր:

### Ստանդարտ գենոմային տեստավորում (SNP մատրիցներ):

Սպառողների համար նախատեսված գենոմային տվյալների վերլուծությունը (ինչպես, օրինակ, 23andMe-ի զեկույցները, կամ այս հավելվածում օգտագործվող վահանակը) կարդում է ճնշված թվով ճանաչված միայնակ նուկլեոտիդային դիրքեր ամբողջ գենոմում՝ ներառյալ վերևում ցուցված 3-րդ և 4-րդ կարգի գեները: Այն չի գործարկում FOSB գենի բավարար խորությամբ շարքային վերլուծություն՝ հազվագյուտ կամ նոր տեսակի տարբերակներ գտնելու համար, և չի կարող հայտնաբերել ճարտարապետական 1-ին կարգի փոփոխությունները, որոնք ի սկզբանե չեն գոյություն ունենում մարդկանց մոտ: Այն օգտակար է այն գեների համար, որոնք այն ուսումնասիրում է, սակայն այն չէր ստեղծվել այս հատուկ հարցին պատասխանելու համար:

### Ուղղակի ամբողջ ցեղի բիսուլֆիտային գենոմային շարքավորում (Whole-Genome Bisulfite Sequencing, WGBS):

**[ՀԱՐՈՒՇԱՅՈՒԹՅՈՒՆԸ] այս հատուկ հարցի հետ կապված:**

WGBS-ը մի ցեղանոցային մեթոդ է, որը մապավորում է ԴՆԱ մեթիլացումը՝ էպիգենետիկ նշման մի շերտ, ամբողջ ցեղանոցում, ոչ թե պարզապես ֆիքսված ֆենոտիպային տարբերությունները կարդալու համար: Բարձր ծանրաբեռնվածությամբ տարբերակները (որոնք սովորաբար վաճառվում են որպես «WGBS 30x», ինչը վերաբերում է 30-ապատիչ միջին ցեղանոցային ծածկույթին) ավելի խիտ և հուսալի մեթիլացման քարտեզ են տալիս: Sequencing.com-ը ներկայումս առաջարկում է WGBS-30x արտադրանքը որպես ամենացածր գնով ցեղանոցային մեթիլացման տվյալներ ստանալու միջոց, հատկապես սպառողների համար, այլ ոչ թե ակադեմիական լաբորատորիայի միջոցով:

Մեթիլացման ձևերը հիմք են հանդիսանում "էպիգենետիկ ժամացույցի" հետազոտությունների համար (բիոլոգիական տարիքի գնահատում արյան DNA-ի միջոցով), և քրոնիկ թմրամբ չարաշխարտության հետ կապված են արյան վրա հայտնվող մութիլացման փոփոխություններ: Ինչը այժմ չի կարող ցույց տալ: Չկա վավերացված, հրապարակված ցուցիչ, որը կկարդա ΔFosB-ին հատուկ քրոմատինային վիճակը՝ HDAC1/BRG1-ի վերակազմավորումը, որը նկարագրված է 4-րդ բաժնում, արյան կամ ծամի նմուշից: Այդ վերակազմավորումը տեղի է ունենում nucleus accumbens-ի նեյրոններում, որոնք չեն կարող թեստավորվել ապրող մարդու մոտ: Այսօրվա WGBS-ի արդյունքը տալիս է իրական, հետաքրքիր ողջ ցեղագրության մութիլացման տվյալներ, բայց այժմ դա չի թարգմանվում անձնական ΔFosB մաքրման ցուցիչ, անկախ նրանից, թե որքան լավ են բնօրինակ տվյալները:

Պարապուրդ տեղեկատվության շրջանակում. WGBS-ը արժեքավոր է որպես հում տվյալներ այն մարդկանց համար, ովքեր ձգտում են ստեղծել իրենց սեփական կենսաբանության մասին հասկացողություն՝ ժամանակի ընթացքում: Եվ դա իրականում էներգաարդյունավետ ձևերից մեկն է դրա ձեռքբերման համար: Բայց մի սպասեք, որ այսօրվա զեկույցը ձեզ տանձրի «մինչև ΔFosB-ի մաքրումը մնացած շաբաթների» թիվ: Այդ մեկնաբանության շերտը դեռևս գոյություն չունի ոչ ոքի համար, ցանկացած գնով:

## 7. Բազմազգացության ցանկապատճառ և ամենադժվար վերականգնումը:

**[ԱՐՏԱՀԱՅՏՈՒՄ/ՍԱՐՀԱՐԱՆԻ ԱՐԺԵՔԸ], որը հիմնված է մեխանիկական և կլինիկական արդյունքների տվյալների վրա:**

Մարդիկ, ովքեր ապաքամոտվում են բազմաֆենոմենային թմրամոլության դեպքում, միշտ զեկուցում են ամենացածր և ամենադժվար վերականգնման մասին՝ համեմատած ցանկացած այլ դեպքում «ապաքամոտման միջուկ» մոդելի շրջանակներում, և դա ունի հավանական մոլեկուլային պատճառ, որը համապատասխանում է լավ ուսումնասիրված կլինիկական պատճառին:

- Հավասարապատճառություն: Բացի 2-րդ բաժնում եղած աղյուսակի գրեթե բոլոր նյութերը ΔFosB-ի կուտակմանը նպաստում են նույն վերջնական ընդհանուր ճանապարհով՝ դոպամինայինազդեցության միջոցով դոպամինային համակարգի վրա, չնայած դրանք այնտեղ հասնում են տարբեր ընդունողների (DAT արգելափակում, մյու-օպիոիդային ակտիվացիա, GABA-A-ի ուժեղացում և այլն) միջոցով: Բազմաթիվ նյութերի միաժամանակ օգտագործումը նույն ժամանակահատվածում չի ստեղծում առանձին, զուգահեռ պահեստներ ΔFosB-ի համար, այլ էլի է առաջացնում նույն պահեստի կուտակում տարբեր ուղղություններից միաժամանակ, ինչը հավանաբար մեծացնում է կուտակումը և արագացնում այն, քան որևէ մեկ նյութի առանձին օգտագործումը:
- Կրոմատինի դասավորված փոփոխություն: Անհամեմատ տարբեր նյութերը հավանաբար չեն ազդում նույնպատճառներով նույն թիրախային գեների վրա՝ ΔFosB-ի հետևում: Ստիմուլյատորները, օփիոիդները և ալկոհոլը ունեն իրենց ուսումնասիրված հետևյալ ազդեցությունները թմրամոլության գրականության մեջ:

Բազմաթիվ թմրամբերի օգտագործումը հավանաբար նշանակում է կրոմատինի փոփոխության ավելի լայն ազդեցություն (4-րդ բաժին) ավելի շատ գեների և շրջանների վրա, ինչը մեծ կառուցվածքային խնդիր է, ոչ թե նույն խնդիրը մեծ չափով:

- Կլինիկական արդյունքների փաստագրված տվյալներ: Անկախորեն մոլեկուլային մեխանիզմից, բազմաֆենոմենային թմրամոլության խնդիրը միշտ էլ ավելի վատ է արդյունքներ ունենում, քան մեկ ֆենոմենի թմրամոլությունը, ինչպես ցույց են տալիս կլինիկական հետազոտությունները: Այս մասը ավելի հաստատուն հիմք ունի, քան ΔFosB-ին վերաբերող մեխանիզմը. դա հաստատված արդյունք է, անկախ նրանից, թե ինչ է եղել մոլեկուլային ներդրումը:

Սա չի նշանակում, որ բազմամարմին թմրամոլության բուժումը անհնար է: Recovery Kernel ծրագիրը ստեղծվել է հատկապես այդպիսի բարդ դեպքերի համար: Սա նշանակում է, որ այն ժամանակաշրջերը, որոնք հաշվարկված են մեկ հեղուկի համար (ներառյալ 3-րդ բաժնում նշվածները), պետք է ընթեռնվեն որպես նվազագույն ժամանակահատված, ոչ թե առավելագույն, այն մարդկանց համար, ովքեր օգտագործել են ավելի քան մեկ տեսակի թմրամիջոց:

## 8. Կլինիկական ուսումնասիրություն. Քիմիական սեռական փորձերի եռյակը (մեթամֆետամին, կատինոններ, GHB):

"Chemsex" թմրամանակ օգտագործումը՝ որն առավել հաճախ ներառում է մեթամֆետամին, մեֆեդրոն ("cat") կամ այլ կատինոններ, ինչպես նաև GHB/GBL, որոշ դեպքերում՝ MDMA կամ կետամին, համոզվողաբար նկարագրվում է օգտագործողների և բուժման ծառայությունների կողմից որպես այնպիսի բան, որից դժվար է հեռանալ: Այս ձեռնարկի մոլեկուլային բացատրությունը բացատրում է դրա պատճառների մի մասը, թեև ոչ բոլորը:

| Մարմին | ΔFosB ինդուկցիա (2-րդ բաժնից) | Հարյուրապետությունը |
|---|---|---|
| Մետամֆետամին. | Համաձայն չէ: | Ամենամեծ դոպամինային ազդեցությունը ունեցող միակ տարրը DAT/NET ազդեցության հակազդեցությունն է, որը առաջացնում է ուղղակի դոպամինի արձակում, ոչ թե պարզապես դոպամինի վերափոխման արգելք: |
| Մեֆեդրոն / կաթինոններ ("կատ") | Մարմինը: | Կարճ կյանքի տևողությունը պարտադրում է հաճախակի դեղաչափերի կրկնություն մեկ սեսիայի ընթացքում, ինչը նույնպես հիմնական գործոն է դեղահարմարության առաջացման համար: |
| GHB / GBL | Ցածր-Միջին | Մինոր ΔFosB-ի դեր, առանձին, այն հիմնականում ֆիզիկական կախվածության հետ է կապված (տես նախազգուշացումը), ոչ թե շահույթի շրջանառության հետ: |

Մեկ առ մեկ, երեք դեղանյութերից ընդամենայնը երկու դեղանյութեր են ուժեղ ΔFosB ակտիվացուցիչներ: Այն, ինչ դարձնում է համակցությունը չափազանց դժվար, այն չէ, որ յուրաքանչյուր բաղադրիչ առավելագույնս ակտիվացնում է նույն մեխանիզմը. Դա այն է, որ մի քանի տարբեր կուտակման գործոններ, որոնք նշված են այս ձեռնարկի վաղ մասում, միասին գործում են նույն սեսիայում:

- Համաձուլված դոպամինային ազդեցություն (7-րդ բաժին)՝ մետամֆետամինը և մեֆեդրոնը միաժամանակ ազդում են միևնույն դոպամինային ճանապարհների վրա, ոչ թե հերթականությամբ:

**[Հաստատված] Սեռականությունը ինքնին ΔFosB-ի անկախ ինդուցող է, ոչ թե պարզապես վարքի միջավայր: Կենդանական հետազոտությունները (Pitchers et al., 2010, նույն հետազոտական խմբի կողմից, որը հաստատել է ΔFosB-ի հիմնական մեխանիզմը) ցույց են տվել, որ սեռական**

**փորձառությունը միայնակ է առաջացնում ΔFosB-ի կուտակումը նուկլեուս ակումբենսում, VTA-ում և պրեֆրոնտալ կեղևում, և, հատկապես, որ սեռական փորձառությունը կենդաններին զգայացնում է ամֆետամինի արդյունավետության նկատմամբ: Երկու հաստատող գործոնները պարզապես զուգահարվում են, այնուամենայնիվ, կան անուղղակի ապացույցներ, որոնք ցույց են տալիս, որ դրանք ուժեղացնում են միմյանց ազդեցությունը նույն մոլեկուլային ճանապարհի վրա:**

- Սեսիայի կազմակերպումը վերացնում է այն պաշտպանող գործոնը, որին այս ձեռնարկը մեկընդմեկ վկայում է: Քիմսեքս սեսիաները հաճախ տևում են բազմաժամյա կամ մի քանի օր, ընդգրկում են բազմակի դեղաչափերի կրկնություն և քիչ քուն՝ և 10-րդ բաժնում արդեն նշված է, որ քնի խանգարումը կարող է ազդել դեղանյութերի հեռացման գործընթացի վրա: Կառուցվածքային առումով, դա նման է ողջ ձեռնարկում նկարագրված ռիսկի գործոնների ամենացավոքն վատ համադրությանը, որը տեղի է ունենում միևնույն ժամանակ և կրկնվում է:

**GHB/GBL-ը իրենով առաջացնում է առանձնակի և լուրջ ռիսկեր, որոնք առնչվում չեն ΔFosB-ին: Կախվածությունը կարող է զարգանալ ընդամենը մի քանի շաբաթվա ընթացքում, եթե դեղը օգտագործվում է կանոնավորապես, և դրա հետքները միևնույն GABA մեխանիզմով են պայմանավորված, ինչպես ալկոհոլի և բենզոդիազեպինների դեպքում: Այն կարող է առաջացնել շփոթվածություն, կրկնակի պարալույծություն և այնպիսի բարդություններ, որոնք կարող են պահանջել ինտենսիվ թերապիա: GHB/GBL-ի կանոնավոր օգտագործումը հանկարծակիորեն դադարեցնելը և առանց բժշկական հսկողության վտանգավոր է: Դա նույն ազդեստի նախազգուշացումն է, որով բացվում է ալկոհոլի մասին ձեռնարկը. վերաբերվեք դրան այդքան լուրջ:**

Կլինիկական գրականությունը, որը վերաբերում է քիմախմբային վարույթի հետ կապված մեթամֆետամինի օգտագործմանը, անկախորեն ցույց է տալիս դեպրեսիայի, ցնցման, ՊՏԱԿ-ի (պոստտրավմատիկ սթրեսային ախտանիշ) և պսիխոզի նշանակապես բարձր ցուցանիշներ, համեմատած ընդհանուր բնակչության հետ, որոնք վատթարանում են կախվածության աստիճանի հետ միասին: GHB/GBL-ի բուժման ուսումնասիրությունները հատուկ նշում են, որ բազմակազմության օգտագործումը և ավելի ծանր օգտագործումը վատ բուժման հետ են կապված: Դա համապատասխանում է, բայց ամբողջությամբ չի բացատրվում, այս ձեռնարկի ΔFosB մեխանիզմով. դրանում ներառված է անկախ փաստագրված հոգեկան առողջության և բուժման արդյունքների տվյալներ:

## Դեղահաբերի ընդմիջումներ, "վերականգնումներ" և թե ինչու է թմրամոլությունը վերադառնում ավելի արագ:

Սա այս ձեռնարկի ամենաարդյունավետ բաժիններից մեկն է, քանի որ այն բացատրում է այն, ինչը գրեթե բոլորը զգացել են ռեկուպերացիայի ընթացքում, բայց շատ քիչերը լսել են: Սա միտված ընդմիջում է՝ "տոլերանսի ընդմիջում", "չօգտագործման ամիս" կամ "վերականգնման փորձ", որից հետո մարդը վերադառնում է դեղամիջոցների օգտագործմանը, և թե ինչպես թե շատ արագ՝ գրեթե անմիջապես, թմրամոլությունը վերադառնում է նույն ուժով, ինչպես առաջին անգամ, ոչ թե աստիճապես՝ շաբաթների ընթացքում: Դառնում է վերադարձ, արագ, ասես ոչ մի ժամանակ չլիներ:

**[ՀԱՅՏԱՆՈՒԹՅՈՒՆ] (հիմնված 4-րդ բաժնում հաստատված խրոմատինի մեխանիզմի վրա, կիրառվել է վերականգնմանը՝ որպես լավ ուսումնասիրված մոդել կենդանիների մոտ թմրամոլության վերականգնման հետազոտություններում)**

Ահա թե ինչու է դա տեղի ունենում, պարզ եղանակով: Պարբերությունը իրականում թույլատրում է ΔFosB սպիտակուցի քայքայումը, և այդ մասը իրական է. դա այն մասն է, որը 3-րդ բաժնի ժամանակացույցը պերιգրάφει. Բայց 4-րդ բաժնում պերιգրάφված է այն, ինչ սպիտակուցը թողնում է իրենից՝ դուրս գալու ժամանակ. դա է խրոմատինը, որը փոփոխվել է հատուկ գեներում (c-fos-ը ճնշվել է HDAC1-ի միջոցով, բացվել է CDK5/GluA2/ARC-ի միջոցով BRG1-ի միջոցով), և ֆիզիկապես մեծացել է պարգամատվող

շրջանների նեյրոնների ցողունների խտությունը: Ոչինչ այդպես չի վերադառնում նույն ժամանակացույցով, ինչպես սպիտակուցը: Շրջանը չի վերադառնում իր նախորդ կառուցվածքին, պարբերության միայն ΔFosB-ի քայքայման պատճառով: նույնը ինքնուրույն լուծվել է. դա պատրաստված շրջան է, որը գտնվում է ժամանակավորապես անշարժ վիճակում:

Երբ թմրամոլությունը վերսկսվում է, այն չի առաջացնում ΔFosB-ի փոփոխությունները նոր շարքերում այնպես, ինչպես առաջին անգամ: Այն վերականգնում է ΔFosB-ի փոփոխությունները այն շարքերում, որոնք արդեն ունեն սպինային խտությունը, ընդունիչների արտահայտությունը և քրոմատինի հասանելիությունը՝ այն մեքենիզմներից, որոնք ստեղծվել են մեկ անգամ և լրջորեն չեն քանդվել: Բարձր, կայուն ΔFosB պահպանման ապրանգված շարքի վրա, հավանաբար, պահանջում է շատ ավելի քիչ կրկնվող ազդեցություններ, քան առաջին անգամ, քանի որ մեծ մասը՝ ցածր հոսքի կառուցվածքային աշխատանքը, արդեն ավարտված է: Դա համապատասխանում է կենդանական թմրամոլության հետազոտության մեջ օգտագործվող դասական թմրամոլության վերականգնման մոդելին, որտեղ... Մեկ անգամ նյութի օգտագործումը, նույնիսկ նորմալ աշխատանքի ընթացքում, կարող է շատ արագ վերականգնել թմրամոլության ձգտումը, ավելի արագ, քան այն սկզբնական շրջանում տեղի էր ունեցել: Այս հանգամանքը ամենաբազմազան ձևով բացատրում է այն հաճախակի հանդիպող դեպքը, երբ մարդիկ հայտնվում են իրավիճակում, որտեղ անմիջապես վերադառնում են թմրամոլությանը, նույն աստիճանի վրա, և չեն կարողացել բացատրել, թե ինչու է դա այդքան արագ տեղի ունեցել:

**Գործնական հիմնավորումը այն չէ, որ ընդմիջումները արժեզրկված են՝ նվազեցված ազդեցության ժամանակը դեռևս կարևոր է, և ընդհանուր կուտակված ΔFosB-ի ցանկացած նվազում իրական, ֆիզիկական բարելավում է: Հիմնավորումը այն է, որ ընդմիջումը չպետք է պլանվի կամ վստահվի որպես զրոյացում: Շարքը հիշում է շատ ավելին, քան պրոտեինը, և ընդմիջումից հետո օգտագործումը սկսելը կենսաբանորեն ավելի շատ նման է պատմության կեսից շարունակելուն, քան նոր պատմություն սկսելուն:**

## 10. Բջջային հոգնածություն և նյարդաբանական բորբոքում:

**[ՀԱՐՈՒՑՎԱԾ] (կենդանական մոդելներ. ավելի նոր և պուո ամուր տարածք, քան 1-4 բաժինները)**

ΔFosB-ի դերը ձգվում է ավելի լայն, թեև ոչ միայն թմրամոլության հետ կապված գործընթացների: Այն մասնակցում է բջջային старение-ի և սթրեսի հետ կապված ճանապարհներին: Որպես AP-1 տրանսկրիպցիայի գործոնի մաս, այն հիմնականում զուգակցվում է JunD-ի հետ և մասնակցում է բջջային старение-ի հետ կապված գործընթացներին. սա այն վիճակն է, երբ բջջը դադարում է բաժանվել և ձեռք է բերում առանձնահատուկ, հաճախ բորբոքային, ֆունկցիոնալ պրոֆիլ:

- Հետ-միտոտիկ նեյրոններում, որոնք չեն կարող բաժանվել, քրոնիկ սթրեսը կամ էքսիտոտոքսիչությունը կարող են բջիջներին տանել նման վիճակի, որը կոչվում է սթրեսի հետևյալ արագացված հոգնակիություն (SIPS): Տևական ΔFosB ակտիվությունը, համատեղվելով այլ գործոնի հետ (EGR3), կապված է DNA-ի վնասման պատճառող գեների (GADD45B/G) և p21 (CDKN1A) բարձր արտահայտության հետ, որոնք այս համատեքստում կարող են խանգարել սինապտիկ պլաստիկությանը և նվազեցնել հիպոկամպային նեյրոգենեզը:
- Ոչ-նյարդային բջիջներում՝ աստրոցիտներում և միկրոգլիայում, տևական AP-1 ակտիվությունը կապված է տարիքային փոփոխությունների հետևյալ հատկանիշների հետ (Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP): տարեց գլանային բջիջները արձակում են բորբոքային նյութեր, որոնք կարող են տարածել թույլ բորբոքումը հարևան բջիջների վրա: Բացարձակապես անհրաժեշտ է նշել, որ քրոնիկ սթրեսի հորմոնների բարձրացումը (CRF, գլուկոկորտիկոիդներ) հավանաբար ավելի է խորացնում այս շրջանագծը:

- Հարաբերությունը միասեռապես վնասակար չէ. այն կախված է համատեքստից և ուղեղի տարածքից: Հիպոթալամուսում ΔFosB արտահայտության աճը կապված է ծերացող կենդանական մոդելներում պաշտպանողական մետաբոլիկ ազդեցությունների հետ (լավ գլյուկոզային ֆերմենտացիա, տարիքային քաշի նվազում): Որոշ էպիլեպսիայի և Ալցհայմերի հիվանդության մոդելների հետազոտություններում, հիպոկամպում ΔFosB-ի կուտակումը կարող է սահմանափակել էքսիտոտոքսային բջջային ցավոտությունը, նույնիսկ մինչև որոշակի հիշողության ֆունկցիայի թուլացումը. դա իսկական փոխզիջում է, ոչ թե պարզապես բացասական հետևանք:

Այս բաժինը ներառված է լրիվության համար և այն պատճառով, որ դա նույն մոլեկուլի հետազոտության ակտիվ ոլորտ է. Այն նույնպես ավելի նոր և պտուո հաստատված աշխատանք է, քան առաջին և չորրորդ բաժիններում ներկայացված թմրամոլության մեխանիզմը:

## 11. Ինչն իսկապես օգնում է. Այս հարցի պատճառով՝ հիմնված նույն գիտական հետազոտությունների վրա:

- Հաստատուն հրաժարումը՝ ամենամեծ գործոնն է, և միակ բանը, որը կարող է դանդաղեցնել կուտակված քանակի աճը, քան այն քայքայվում է:

**[Հաստատված] Առաջադրված ֆիզիկական վարժությունները նույնպես առաջացնում են ΔFosB-ի փոփոխությունները պարկուճի միջնորդային հատվածում՝ այլ ճանապարհով, քան թմրամոլության մեծացնող նյութերը, ինչը կենդանատների մոդելներում կապված է ծավառողականությամբ և թմրամոլության ցանկության նվազումով, իսկ ոչ թե ոչ ցանկալի ճանապարհով: Նույն սպիտակուցը, որը առաջանում է այլ ձևով, կարող է դաշտամարտել սովորույթի հետ, այլ ոչ թե այն ամրացնել:**

- Համարձումը՝ պրոտեազոմային մաքրման գործընթացը լայնորեն կախված է բավարար քնից. քնի քանակի կրճատումը կարող է լինել նորմալացման գործընթացի արգելափակող գործոն (չվավերացված):
- Սթրեսի նվազեցում. Շարունակվող սթրեսը ինքնուրույն խթանում է ΔFosB-ի կուտակումը HPA ակսիայի միջոցով, ինչը ավելանում է նյութերի ազդեցության հետևանքով առաջացած կուտակման վրա:
- Ժամանակը, անճոկայ ձևով՝ կառուցվածքային-հաստատունության փուլը 3-րդ և 4-րդ բաժիններում տևում է շաբաթներից մինչև ամիսներ, ոչ թե օրեր: Երկու շաբաթանոց ժամկետը ամբողջ պատկերն է համարելը ստեղծում է կանխատեսելի վերականգնման խափանում, երբ ցանկությունները վերադառնում են ավելի ուշ, բացառապես կենսաբանական պատճառներով: Ինչպես նշված է 8-րդ բաժնում, այդ պահին թմրամբնության վերսկսումը վերսկսում է գործընթացը արդեն ակտիվացված, ոչ թե անմասնացած շարքերում:

## Համառորեն շարունակեք ձգտել դեպի ավելին: ուսումնասիրեք, փորձեք, ստեղծեք: Ձեր հաջողությունը ձեզ է վստահված:

ΔFosB մեխանիկորեն բացատրում է, թե ինչու՞ մեկը կարող է շարունակել պահել այն սովորությունը, նույնիսկ այն ժամանակ, երբ պատճառները դադարելու համար արդեն բավարար են: Այն նաև ցույց է տալիս, որ ինչպես է իրական ընդհատումը տարբերվում վերադառնալուց: Այն ամբողջ պատկերը չէ, այն չի կարող ստուգվել ողջունելի ճշտությամբ ապրող մարդու մոտ, և այսօր առկա ոչ մի թեստ չի կարող տրամադրել անձնական թույլտվության ամսաթիվ: Օգտագործեք այն այնպես, ինչպես Recovery Kernel-ի մնացած մասը առաջարկում է ցանկացած կենսաբանական տարրի համար՝ որպես մեկ ճշտի և զարգացող շերտ մեծ պատկերի մեջ, ոչ այլապես: բանտարկության որպես դատավճիռ:

*Սերիայի այլ հրատարակություններ. Ինչպես վերականգնվել ալկոհոլից, Ինչպես վերականգնվել կոկաինից, Ինչպես վերականգնվել կրեկ կոկաինից, և ամբողջական արձակուրման ձևակերպերի հավելվածը (III հատոր՝ Բևեռային կախվածություններ և ֆարմակոլոգիական ճամակատներ, և I հատոր՝ ճգնաժամի մուտք և կենսաբանական հիմքեր):*